

Оригинальная статья

DOI: 10.15690/pf.v12i2/1275

И.С. Ремзанцева¹, В.Д. Завадовская¹, Л.М. Огородова¹, З.А. Маевская¹, О.Ю. Килина², А.Н. Кайлина¹¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация² Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, Абакан, Российская Федерация

Оценка по данным магнитно-резонансной томографии в динамике эффективности профилактической заместительной терапии у детей с гемофилической артропатией

Контактная информация:

Ремзанцева Ирина Сергеевна, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Сибирского государственного медицинского университета МЗ России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (952) 806-26-00, e-mail: remzantseva@mail.ru

Статья поступила: 02.11.2014 г., принята к печати: 04.03.2015 г.

Изменение принципов лечения гемофилической артропатии позволило по-новому оценить роль методов лучевой диагностики. Различные диагностикумы используются не только для констатации степени поражения суставов, но и для оценки состояния суставов в динамике, достаточности и эффективности проводимой терапии. **Цель исследования.** Оценить в динамике с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) состояние суставов у детей с гемофилической артропатией, получающих профилактическую заместительную терапию концентрированным фактором свертывания VIII. **Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 13 мальчиков с гемофилией типа А — тяжелой формой заболевания (дефицит фактора VIII < 1%) — в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст 8,9 года) на момент начала исследования. Средний возраст появления гемартрозов — 2,1 года (от 1,8 до 2,9 года). Частота кровоизлияний в суставы у пациентов после 1 года жизни — 2–3 раза в год. МРТ (Toshiba Excel Art Vantage, 1,5 Т) выполнена 13 пациентам (35 суставов; 57 исследований). Контрольное наблюдение проведено через 1; 2 или 3 года в зависимости от частоты гемартрозов в течение года и выявленной первично тяжести поражения суставов. **Результаты.** Полученные результаты включали как положительные сдвиги в виде стабилизации состояния внутрисуставных структур, так и отрицательные динамические изменения. С помощью МРТ показано, что снижение частоты кровоизлияний в суставы на фоне заместительной гемостатической терапии приводит к стиханию воспалительных процессов в суставе и достоверному уменьшению количества внутрисуставного выпота ($n = 11$; $p = 0,03$), уменьшению числа суставов с признаками отека костного мозга ($n = 8$), отсутствию отрицательной динамики в виде утолщения синовиальной оболочки. Отрицательная динамика в состоянии суставов (увеличение глубины и протяженности эрозивного процесса: $n = 5$; 22,7%; дегенеративные изменения менисков и связок: $n = 2$; 9%) при условии регулярного введения факторов свертывания связана с развитием ингибиторной формы заболевания, что подтверждалось лабораторными данными. **Заключение.** Магнитно-резонансная томография позволяет оценить эффективность заместительной терапии у детей с гемофилией.

Ключевые слова: гемофилия, гемофилическая артропатия, заместительная гемостатическая терапия, магнитно-резонансная томография, изменения суставов в динамике.

(Для цитирования: Ремзанцева И. С., Завадовская В. Д., Огородова Л. М., Маевская З. А., Килина О. Ю., Кайлина А. Н. Оценка по данным магнитно-резонансной томографии в динамике эффективности профилактической заместительной терапии у детей с гемофилической артропатией. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (2): 137–142. doi: 10.15690/pf.v12i2/1275)

ВВЕДЕНИЕ

Гемофилия — сцепленное с X-хромосомой врожденное нарушение гемостаза, обусловленное дефицитом VIII или IX факторов свертывания, характеризующееся кровотечениями, кровоизлияниями в мягкие ткани, суставы, центральную нервную систему. Ключевую проблему гемофилии детского и юношеского возраста представляют рецидивирующие спонтанные гемартрозы. Раннее возникновение синовитов и неизбежное их прогрессирование у больных гемофилической артропатией протекает с поражением периартикулярных тканей, деструкцией хряща, околосуставным остеопорозом и приводит сначала к снижению функции сустава, а в дальнейшем к анкилозу, ранней инвалидизации пациентов и необходимости эндопротезирования суставов [1–3].

Заместительная гемостатическая терапия, заключающаяся в восполнении недостающих факторов свертывания крови, является единственным методом профилактики и лечения геморрагий при гемофилии, способствующим трансформации тяжелого течения гемофилии в умеренно тяжелое и предотвращению/минимизации развития гемартрозов [4, 5]. В настоящее время применяют профилактическое введение препаратов VIII или IX факторов свертывания, цель которого — поддержание активности дефицитного фактора на уровне 5% от нормы, что позволяет минимизировать частоту гемартрозов. Однако, несвоевременность и недостаточность лечебных мероприятий неизбежно ведет к манифестации и прогрессированию гемофилических артропатий. Одним из тяжелых осложнений заместительной терапии

является развитие у пациентов антител (ингибиторов) против факторов VIII и IX. Распространенность ингибиторных форм при гемофилии А составляет 11–13% и около 5% при гемофилии В. Наличие ингибиторных антител усугубляет тяжесть клинического течения гемофилии, кровотечения приобретают неконтролируемый характер, а заместительная терапия становится малоэффективной. В связи с этим необходимо регулярное наблюдение за состоянием пораженных суставов для оценки эффективности и, при необходимости, своевременной коррекции применяемой терапии [2, 6–8].

Среди существующего широкого спектра методов лучевой диагностики магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора у больных гемофилией, «золотым стандартом» исследования внутрисуставного состава ввиду высокой разрешающей способности визуализации мягкотканых и костных анатомических структур и отсутствия лучевой нагрузки. Это позволяет осуществлять мониторинг суставов на ранних стадиях заболевания, проводить в динамике исследование у пациентов детского возраста [2, 9–12].

Несмотря на полученные при многоцентровых клинических исследованиях доказательства эффективности данного терапевтического подхода, до настоящего времени остаются нерешенными окончательно протоколы профилактического лечения гемофилии, и сведения по оценке результативности и безопасности подобного лечения у пациентов с ингибиторами также ограничены [4, 5]. Становится очевидной необходимость разработки новой стратегии оценки суставов у больных гемофилией на фоне профилактической терапии. В этом контексте меняется роль методов визуализации при исследовании больных гемофилической артропатией — диагностические методы должны использоваться не только для констатации степени поражения суставов, но и для оценки

состояния суставов в динамике, достоверной оценки достаточности и эффективности проводимой терапии [5].

Несмотря на необходимость визуального мониторинга состояния суставов при современных подходах к лечению гемофилической артропатии, о чем указывается в публикациях последних лет [3–5, 7, 9, 12], мы не нашли в доступной литературе данных о результатах МРТ в динамике у обозначенного контингента больных на фоне профилактической заместительной терапии.

Цель исследования: оценить в динамике с помощью магнитно-резонансной томографии состояние суставов у детей с гемофилической артропатией, получающих профилактическую заместительную терапию концентрированным фактором свертывания VIII.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное нерандомизированное исследование когорты мальчиков, больных гемофилией типа А, на фоне профилактической заместительной терапии концентрированным фактором свертывания VIII.

Критерии включения в исследование:

- наличие гемофилии типа А;
- заместительная терапия концентрированным фактором свертывания VIII;
- возраст от 5 до 18 лет на момент исследования;
- отсутствие других заболеваний суставов.

Критерии исключения из исследования:

- отсутствие подтвержденного диагноза гемофилии А;
- возраст младше 5 и старше 18 лет;
- наличие других заболеваний суставов, а также имплантированных металлических конструкций и устройств, являющихся противопоказанием к проведению МРТ.

Магнитно-резонансная томография суставов выполнена всем пациентам с гемофилической артропатией (табл.). Исследование проводилось на томографе Toshiba

I.S. Remzantseva¹, V.D. Zavadovskaya¹, L.M. Ogorodova¹, Z.A. Maevskaya¹, O.Yu. Kilina², A.N. Kailina¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Khakass State University Named N.F. Katanov, Abakan, Russian Federation

Evaluating the Effectiveness of Prophylactic Replacement Therapy in Children with Hemophilic Arthropathy in Dynamics on Magnetic Resonance Imaging

Modifications in treatment guidelines of hemophilic arthropathy changed the role of diagnostic X-ray imaging methods. Diagnostic methods are used both for determination of the degree of joint destruction and long-term evaluation of the joint conditions and therapy adequacy and effectiveness. **Aim.** Magnetic resonance imaging (MRI) dynamics for joint condition assessment in children with hemophilic arthropathy receiving prophylactic factor replacement therapy by concentrated factor VIII. **Patients and methods.** We studied 13 boys aged 5 to 14 years (mean age 8.9 years) with hemophilia type A severe form of the disease (factor VIII deficiency < 1%) at the baseline. The average age of appearance of hemarthrosis is 2.1 years (from 1.8 to 2.9 years). The frequency of bleeding into the joints of patients older than 1 year was 2–3 times per year. Magnetic resonance imaging (ToshibaExcelArtVantage, 1.5 T) was performed in 13 patients, 35 joints were examined, 57 studies were executed. Control study of joints was conducted in 1, 2 or 3 years depending on the frequency of hemarthrosis during the year and the severity of joint damage primarily identified. **Results.** The results included both the improvement along with the stabilization of intra-state structures and the negative dynamic shifts. MRI showed that the reduction of bleeding in the joints on the background of hemostatic replacement therapy led to subsiding inflammation in the joints and significant decrease in the amount of intra-articular effusion ($n = 11$; $p = 0.03$), decrease in the number of joints with symptoms of bone marrow edema ($n = 8$), the absence of observations with negative changes in the form of increasing the thickness of the synovial membrane. Negative dynamics of joint condition presented as increasing of the depth and length of erosive process ($n = 5$; 22.7%), degenerative changes in ligaments and menisci ($n = 2$; 9%) under the condition of regular administration of clotting factors was associated with the development of the inhibitory form of the disease which was confirmed by laboratory data. **Conclusions.** Magnetic resonance imaging evaluates the effectiveness of replacement therapy in children with hemophilia.

Key words: hemophilia, hemophilic arthropathy, replacement hemostatic therapy, magnetic resonance imaging, the changes in the joint dynamics.

(For citation: Remzantseva I.S., Zavadovskaya V.D., Ogorodova L.M., Maevskaya Z.A., Kilina O.Yu., Kailina A.N. Evaluating the Effectiveness of Prophylactic Replacement Therapy in Children with Hemophilic Arthropathy in Dynamics on Magnetic Resonance Imaging. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (2): 137–142. doi: 10.15690/pf.v12i2/1275)

Таблица. Количество МР-исследований суставов в зависимости от локализации и сроков исследования

Суставы	Этапы исследования				
	Первично исследовано	Повторно исследовано	Повторно через 1 год	Повторно через 2 года	Повторно через 3 года
Коленные	19	15	8	6	1
Голеностопные	8	3	-	1	2
Локтевые	6	4	1	2	1
Тазобедренные	2	-	-	-	-
Всего	35	22	9	9	4

Excel Art Vantage (Япония) 1,5 Тесла. Основой для методики МРТ явились стандартные протоколы исследования; использовались режимы T1ВИ, T2ВИ, PDFSat, T2*ВИ с толщиной среза 5 мм.

Исследования проводились с письменного согласия родителей пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 13 мальчиков в возрасте от 5 до 14 лет с тяжелой формой гемофилии типа А (дефицит фактора VIII < 1%). Впервые диагноз гемофилии был установлен больным в возрасте от 3 мес до 1 года жизни. Средний возраст появления гемартрозов составил 2,1 года (интерквартильный размах от 1,8 до 2,9 лет). Частота кровоизлияний в суставы у пациентов после 1 года жизни составляла 2–3 раза в год. С момента начала самостоятельной активной деятельности (посещения школы) у пациентов наблюдалось учащение гемартрозов. В летний период частота кровоизлияний снижалась, в осенне-зимний период, напротив, — увеличивалась в 1,5 раза. Распространенность поражения суставов у пациентов такова: коленные — 92%, голеностопные — 42%, локтевые — 25%, тазобедренные — 1%. С момента верификации диагноза гемофилии все пациенты находились на постоянной терапии концентрированным фактором свертывания VIII в дозе от 20 до 40 ед. на кг массы тела 3 раза в нед: плазменным (Октанат, Гемофил, Гемоктин) — 7 человек, рекомбинантным (Когенйт) — 6.

Как видно из табл., первично исследовано 35 суставов (19 коленных, 54,3%; 8 голеностопных, 22,9%; 6 локтевых, 17,1%; 2 тазобедренных, 5,7%). В четырех случаях при исследовании применялось внутривенное контрастирование Магневистом в дозе 0,2 мл/кг: МР-исследование начинали непосредственно после введения контраста. На фоне контрастного усиления исследовано 3 коленных и 1 голеностопный сустав.

Повторное МР-исследование проведено 10 больным: исследовано 22 сустава (15 коленных, 68,2%; 3 голеностопных, 13,6%; 4 локтевых, 18,2%). Через 1 год исследовано 9 суставов (8 коленных, 1 локтевой), повторно через 2 года — 9 (6 коленных, 1 голеностопный, 2 локтевых), повторно через 3 года — 4 (1 коленный, 2 голеностопных, 1 локтевой). Кратность исследований определялась частотой гемартрозов в течение года и тяжестью поражения сустава, выявленной при первичном МР-исследовании. Все исследования суставов проводились вне обострения. Дважды в динамике исследовано 4 сустава (3 коленных, 1 локтевой).

Всего с помощью МРТ выполнено 57 исследований: 34 (59,7%) коленных, 11 (19,3%) голеностопных, 10 (17,5%) локтевых, 2 (3,5%) тазобедренных.

Первичное МР-исследование суставов

Преобладающим патологическим морфологическим субстратом, выявленным при первичном МР-исследовании пациентов, было наличие жидкости в полости сустава ($n = 26$; 74,3%). В меньшем количестве определялись отек костного мозга ($n = 12$; 34,3%), синовиальная пролиферация ($n = 10$; 28,5%), отложения гемосидерина ($n = 7$; 20%), дегенерация менисков в коленных суставах ($n = 8$; 22,8%), субхондральные кисты ($n = 4$; 11,4%), краевые костные эрозии ($n = 4$; 11,4%), дегенерация суставного хряща ($n = 6$; 17,1%), дистрофические изменения связочного аппарата ($n = 1$; 2,9%).

Внутрисуставная жидкость была локализована в коленных ($n = 18$; 69,2%), голеностопных ($n = 5$; 19,2%) и локтевых ($n = 3$; 11,5%) суставах и имела типичный для суставного выпота однородный низкий сигнал в T1ВИ и высокий — в T2ВИ и PDFSat. Количество жидкости оценивалось по толщине слоя на сагиттальных срезах в голеностопных и коленных суставах, на аксиальных срезах — в локтевых суставах.

В коленных суставах жидкость определялась в супрапателлярных, ретропателлярных заворотах, собственной полости коленных суставов; ее толщина варьировала от 1 до 10 мм. Максимальное количество жидкости (10 мм), выявленное у 1 (2,6%) пациента в супрапателлярном завороте, сочеталось с отложениями гемосидерина. У подавляющего числа пациентов количество жидкости в суставе было минимальным.

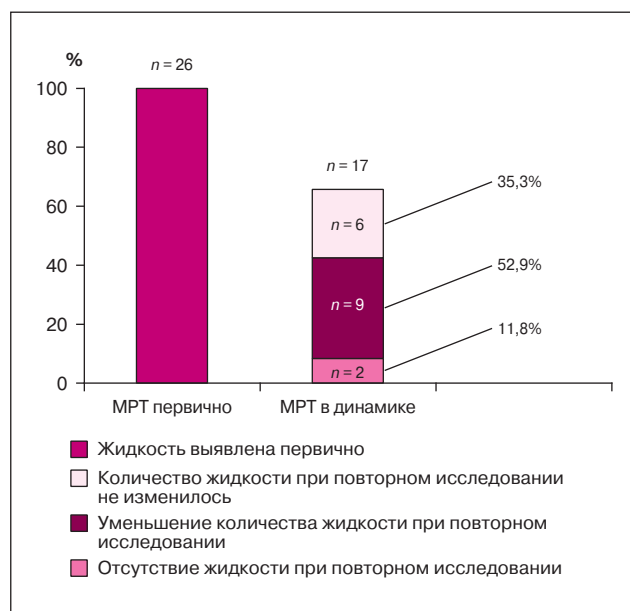
В голеностопных суставах жидкость располагалась по задней поверхности и в полости сустава, следы жидкости — по ходу таранно-пяточного и таранно-ладьевидного суставов. Количество жидкости колебалось от 1 до 4 мм. Максимальное количество жидкости (5 мм) по задней поверхности сустава было выявлено у 1 пациента.

В локтевых суставах жидкость с толщиной слоя от 1 до 9 мм визуализировалась по передней поверхности сустава и собственно в полости сустава. Максимальное количество жидкости (9 мм) по передней поверхности сустава выявлено в 1 наблюдении.

Синовиальная пролиферация определялась в 7 (70%) коленных, 2 (20%) голеностопных, 1 (10%) локтевом суставе. Проплиферация синовия оценивалась на сагиттальных срезах в голеностопных и коленных суставах, на аксиальных срезах — в локтевых суставах. Диапазон толщины синовиальной оболочки колебался от 1 до 8 мм.

В наших наблюдениях преобладала минимальная (1 мм) толщина синовиальной оболочки ($n = 5$; 50%), синовий визуализировался на фоне жидкости. Максимальная (8 мм) толщина синовиальной оболочки локализовывалась по задней поверхности локтевого сустава ($n = 1$; 10%). Сочетание жидкости и пролиферирующего синовия как признак синовита определялось в 9 суставах.

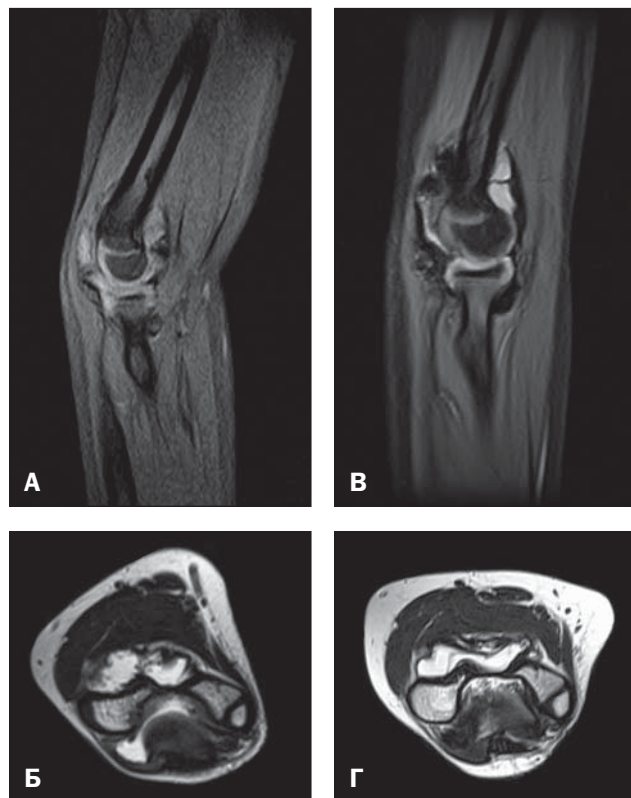
Рис. 1. Изменение количества жидкости в полости суставов при первичном и повторном МР-исследованиях



После контрастирования синовиальная оболочка практически не накапливала контраст.

Отек костного мозга пятнистого характера обнаружен в 12 наблюдениях в виде повышения сигнала костного мозга в T2ВИ и PDFSat. Площадь очагов отека костно-

Рис. 2 (А–Г). МРТ локтевого сустава: сагиттальная PDFSat (А) и аксиальная проекция в T2ВИ (Б); 2010 г.; сагиттальная PDFSat (В) и аксиальная проекция в T2ВИ (Г); 2013 г.



Примечание. При МР-исследовании в динамике определяется уменьшение количества жидкости по передней поверхности сустава, по задней поверхности сустава жидкость практически не определяется.

го мозга колебалась от 2×2 мм до сливных участков площадью 30×20 мм. «Пятнистый» отек костного мозга имел различную распространенность и мог занимать всю протяженность костей предплюсны, таранной, пяточной костей. Крупный сливной очаг отека костного мозга наблюдался в области метафиза большеберцовой кости в коленном суставе.

Отложения гемосидерина, выявленные в 7 исследуемых суставах, были представлены как мелкоочечными включениями, так и более крупными неоднородными образованиями, включающими отложения гемосидерина, фиброзную ткань и жидкостный компонент. Максимальная толщина неоднородных образований достигала 25 мм. Наибольшие по объему отложения гемосидерина имели место в 3 голеностопных суставах.

В 3 суставах (2 коленных и 1 голеностопном) были выявлены признаки подострого кровоизлияния в виде кист с метгемоглобином, дающим высокий сигнал в T1ВИ и T2ВИ.

Дегенерация менисков определялась в 8 коленных суставах в виде точечного (дегенерация 1-й ст., $n = 4$; 50%) и линейного повышения сигнала (дегенерация 2-й ст., $n = 4$; 50%) в T2 ВИ и PDFSat.

Костные эрозии и субхондральные кисты. Эрозии межмыщелкового возвышения и межмыщелкового углубления выявлены по одному случаю в коленных суставах; крупные эрозии (более 5 мм) другой локализации — в коленных ($n = 2$; 6,4%) и голеностопных ($n = 2$; 6,4%) суставах. Эрозии имели разнородное содержимое в виде жидкости, низкоинтенсивного синовия, отложений гемосидерина.

Мелкие субхондральные эрозии (менее 5 мм) в виде неровности суставных поверхностей определялись в 5 (16,1%) суставах — 3 коленных, 2 голеностопных.

Субхондральные кисты, обнаруженные в 4 (12,9%) коленных суставах, имели высокоинтенсивный периферический ободок в режиме PDFSat и низкоинтенсивные включения гемосидерина.

В 1 (3,2%) коленном суставе определялись мелкие субхондральные кисты.

Дегенерация суставного хряща определялась в 6 (19,6%) суставах — 1 (3,2%) локтевом, 1 (3,2%) голеностопном, 4 (12,9%) локтевых. Изменения хряща заключались в его неравномерном истончении и неоднородности сигнала.

Дистрофические изменения связочного аппарата обнаружены в 1 (3,2%) коленном суставе в виде очагового повышения сигнала задней крестообразной связки в T2ВИ и PDFSat как начальные признаки мукоидной дегенерации.

Повторное МР-исследование суставов

Установлена положительная динамика в отношении количества внутрисуставной жидкости и отека костного мозга. На рис. 1 показаны общее количество суставов, в которых выявлена жидкость, а также изменение ее объема в динамике.

Из 17 суставов, где жидкость определялась первично, при повторном МР-исследовании в 2 (11,8%) таковая вообще не определялась, в 9 (52,9%) суставах наблюдали положительную динамику в виде уменьшения объема жидкости, в 6 (35,3%) изменений не обнаружено. Увеличения объемов жидкости в полости сустава не зафиксировано. Уменьшение толщины слоя жидкости в исследуемых суставах было статистически значимым ($p = 0,03$) и составило в среднем 1 мм (рис. 2 А–Г).

В качестве безусловной положительной динамики можно расценивать уменьшение отека костного мозга в повторно исследуемых суставах: в 5 (62,5%) суставах

из 8, где первично определялся отек костного мозга, он полностью отсутствовал, в 3 (37,5%) суставах наблюдали уменьшение размеров и интенсивности патологии (рис. 3 А, Б). На рис. 4 показано общее количество суставов, в которых был выявлен отек костного мозга, а также его изменения в динамике.

В суставах, в которых первично определялось утолщение синовия, при повторном исследовании существенных изменений не выявлено. Это имело место как в суставах с толщиной синовиальной оболочки в пределах 1–2 мм ($n = 6$), так и в суставах с диапазоном 3–4 мм ($n = 3$) и с максимальной толщиной синовия 8 мм ($n = 1$). Отсутствие динамики толщины синовия в суставах сочеталось с положительной динамикой объема жидкости в полости сустава, поэтому на фоне уменьшения количества жидкости в суставах синовий плохо дифференцировался. В то же время в настоящем исследовании не зарегистрировано ни одного наблюдения с отрицательной динамикой в виде увеличения толщины синовиальной оболочки.

Отложения гемосидерина не имели динамики в объеме и количестве. В крупных неоднородных образованиях, сочетающих гемосидерин, жидкость и фиброзную ткань, жидкость наблюдалась в минимальном количестве, фиброзная ткань была выражена в большем объеме. Признаков «свежих» кровоизлияний не выявлено (рис. 5 А, Б).

Контрольное исследование суставов с первично выявленными дистрофическими изменениями менисков ($n = 6$) показало отрицательную динамику в виде прогрессирования дегенеративных процессов в 2 (33,3%) суставах: дегенерация 1-й степени перешла в дегенерацию 2-й степени. В 4 (66,6%) суставах состояние менисков в динамике существенно не менялось.

В 5 суставах (2 коленных, 2 голеностопных и 1 локтевом) при повторном МР-исследовании через 1 год определялась отрицательная динамика в виде увеличения протяженности и выраженности эрозивного процесса (рис. 6 А–Г).

Изменения суставного хряща не имели существенной динамики.

В 2 (9,5%) коленных суставах на контрольных МР-томограммах впервые выявлена дегенерация крестообразных связок.

Наше исследование, проведенное с использованием МРТ у детей, больных гемофилической артропатией, позволило судить о динамических изменениях внутрисуставных структур на фоне заместительной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

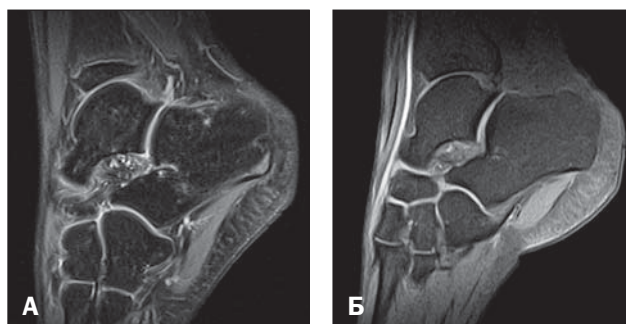
Выявленная в нашем исследовании МР-картина включала как положительные сдвиги в виде стабилизации состояния внутрисуставных структур, так и отрицательные динамические изменения.

Среди повторно исследованных суставов ($n = 22$) положительная динамика установлена в 12 (54,5%) из них, прежде всего в виде достоверного уменьшения количества внутрисуставного выпота ($n = 11$). Кроме того, к бесспорному положительному аспекту можно отнести и уменьшение числа суставов с признаками отека костного мозга при динамическом наблюдении ($n = 8$).

Синовиальная оболочка не претерпевала существенных изменений, но и не было зафиксировано ни одного случая увеличения толщины синовия.

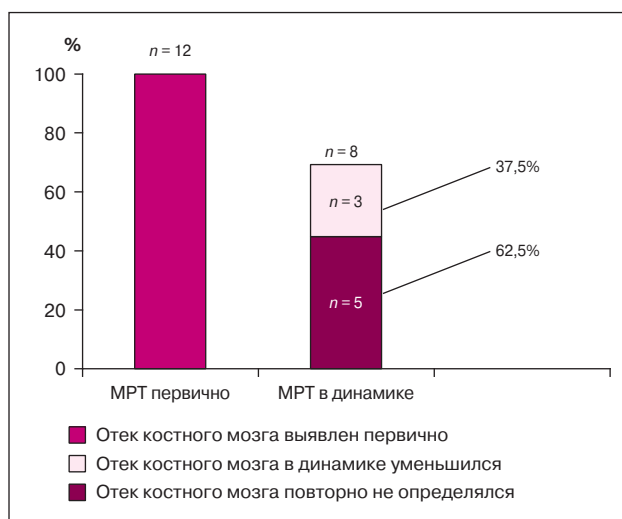
Признаки синовита и отек костного мозга являются острой воспалительной реакцией на кровоизлияние в сустав, поэтому снижение частоты кровоизлияний на фоне проводимой терапии приводит к стиханию воспалительных процессов в суставе.

Рис. 3 (А, Б). МРТ голеностопного сустава: сагиттальная проекция в PDFSat: 2010 (А) и 2013 гг. (Б)



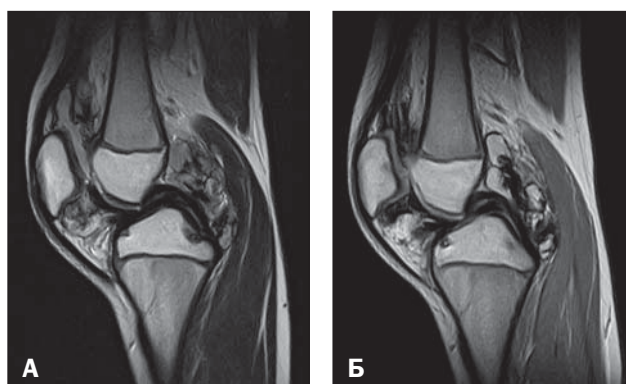
Примечание. А — очаговый отек костного мозга в области эпифиза большеберцовой, таранной, пяточной костей, костей предплюсны; Б — отсутствие признаков отека.

Рис. 4. Динамика отека костного мозга при первичном и повторном МР-исследованиях



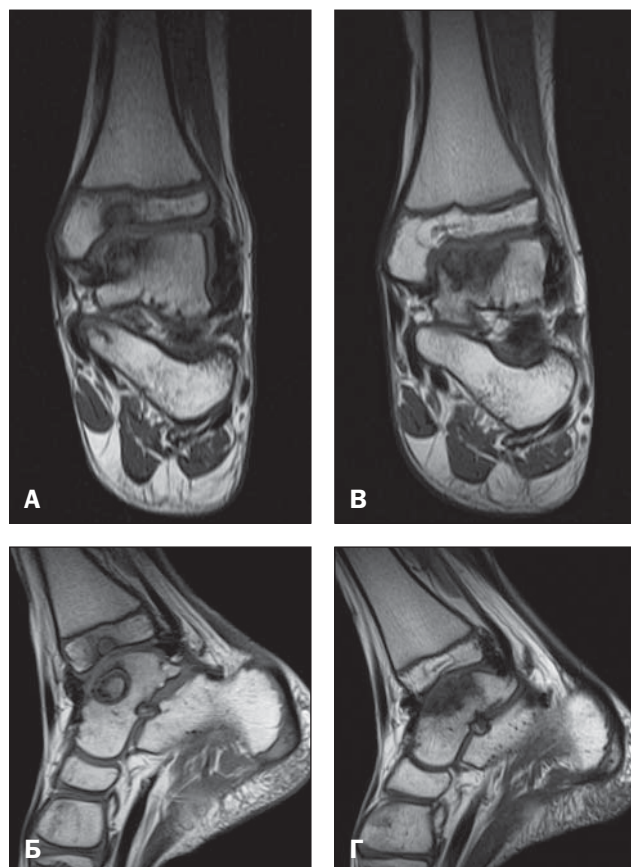
Стабилизация МР-картины ($n = 5$; 22,7%) включала отсутствие динамики толщины синовиальной оболочки, отсутствие изменений суставного хряща и количества гемосидерина.

Рис. 5 (А, Б). МРТ коленного сустава: сагиттальная проекция в T2В1 в 2012 (А) и 2013 гг. (Б)



Примечание. По передней и задней поверхности сустава определяются массивные отложения гемосидерина, сочетающиеся в наличии жидкости, утолщением синовиальной оболочки в области супрапателлярной сумки (А). Жидкость в полости сустава практически не определяется; сохраняются массивные отложения гемосидерина по передней и задней поверхности сустава, утолщение синовия (Б).

Рис. 6 (А–Г). МРТ голеностопного сустава: сагиттальная и аксиальная проекции в T1ВИ в 2010 (А, Б) и 2013 гг. (В, Г)



Примечание. Крупные полости с разнородным содержимым в области таранной кости, эпифизе большеберцовой кости (А, Б). Прогрессирование деструктивных процессов в таранной кости, уплощение таранной кости и эпифиза большеберцовой кости (В, Г).

Наряду с положительной динамикой и стабилизацией процесса в 5 (22,7%) суставах были выявлены и отрицательные изменения: увеличение глубины и протяженности эрозивного процесса, прогрессирование дегенеративных изменений менисков и связок. Отрицательная динамика в двух случаях была связана с погрешностями в графике введения антигемофильных факторов. В трех случаях прогрессирование гемофилической артропатии при условии регулярного введения факторов свертывания крови дало основание заподозрить развитие у пациентов ингибитор-

ной формы заболевания, что было подтверждено лабораторными методами исследования. Так, уровень ингибитора к фактору свертывания варьировал от 1,2 до 1,88 БЕ.

Выявление ингибиторной формы заболевания, в том числе на фоне отсутствия положительного эффекта профилактической терапии — широко обсуждаемый вопрос в современной литературе [5].

В свете полученных в нашем исследовании результатов можно говорить о том, что МРТ становится объективным инструментом в выявлении ингибиторных форм гемофилии. Возможности метода МРТ в детальной характеристике всех внутрисуставных структур при мониторинге состояния суставов на фоне заместительной терапии может быть основанием для более широкого использования метода у больных гемофилией детей раннего возраста в условиях седативной терапии.

Ограничение исследования. Магнитно-резонансная томография у детей младше 4 лет требует анестезиологического пособия, согласие на которое в нашем исследовании со стороны родителей получено не было, поэтому наименьший возраст обследованных нами детей составил 5 лет ($n = 1$). У ребенка 5 лет с указанием на несколько эпизодов кровоизлияний в коленном суставе на МРТ было выявлено минимальное количество внутрисуставной жидкости (1 мм). В голеностопном суставе у данного пациента определялась жидкость (до 3 мм) по передней поверхности сустава, утолщение синовиальной оболочки (до 2 мм), «пятнистый» отек костного мозга в области таранной и пяточной костей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ является методом, позволяющим объективно оценить не только эффективность проводимой терапии, но и динамику суставных изменений при гемофилической артропатии, а также своевременно выявить случаи развития ингибиторной формы заболевания, способствуя тем самым пониманию патогенетических основ внутрисуставных изменений при гемофилии. Сочетание клинко-лабораторного и визуального мониторинга состояния суставов у больных гемофилической артропатией может способствовать оптимизации протоколов введения концентрированных факторов свертывания крови и служить инструментом оптимального управления течением гемофилических артропатий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. Москва: Ньюдиамед. 2006. 232 с.
2. Lobet S., Hermans C., Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *Journal of Blood Medicine*. 2014; 5: 207–218.
3. Monahan P.E., Doria A.S., Ljung R., Jimenez-Yuste V. Optimizing joint function: new knowledge and novel tools and treatments. *Haemophilia*. 2012 Jul; 18 (Suppl. 5): 17–26.
4. Valentino L.A. The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: a retrospective case series. *Haemophilia*. 2009 May; 15 (3): 733–42.
5. Acharya S.S. Hemophilic joint disease — current perspective and potential future strategies. *Transfus Apher Sci*. 2008 Feb; 38 (1): 49–55.
6. Третьякова О.С. Гемофилия у детей: современные подходы к лечению и профилактике. *Детский Лікар*. 2012; 6: 26–32.
7. Rodriguez-Merchan E.C., Jimenez-Yuste V., Aznar J.A., Hedner U., Knobe K., Lee C.A., Ljung R., Querol F., Santagostino E.,

- Valentino L.A., Caffarini A. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia*. 2011 Sep; 17 (Suppl. 2): 1–23.
8. Franchini M., Mannucci M. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J of Rare Dis*. 2012; 7: 24.
9. Брюханов А.В., Васильев А.Ю. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний суставов. Барнаул: Алтайский полиграфический комбинат. 2001. 198 с.
10. Pergantou H., Platokouki H., Matsinos G., Papakonstantinou O., Papadopoulos A., Xafaki P., Petratos D., Aronis S. Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2010 Jan; 16 (1): 124–9.
11. Cross S., Vaidya S., Fotiadis N. Hemophilic arthropathy: a review of imaging and staging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2013 Dec; 34 (6): 516–24.
12. Oymak Y., Yildirim A.T., Yaman Y., Gurbinar M., Firat A., Cubuckcu D., Carti O., Ozek G., Vergin R.C. The Effectiveness of Tools for Monitoring Hemophilic Arthropathy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Oct; 3: 157–159.